

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бондарь Татьяны Петровны на диссертационную работу Семенец Инны Александровны «Сравнительный анализ влияния липоевой кислоты и убихинона на метаболизм мышц при длительном приеме статинов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)

### Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы безопасности статиновой терапии тесно связана с недостаточностью информации о механизмах патогенеза статиновой миопатии, существующими трудностями в поисках эффективных корректирующих препаратов и выборе методов оценки их адекватности. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А редуктазы (статины) на сегодняшний день являются высокоэффективными лекарственными препаратами, рекомендованными Российским кардиологическим обществом с целью проведения гиполипидемической терапии у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и др.). Наряду с положительными эффектами статинов вопрос о преодолении побочных осложнений остается открытым.

Данная диссертационная работа является логическим продолжением ранее выполненного исследования, установившего, что экспериментальная статиновая миопатия характеризуется дистрофическими изменениями, нарушением белкового обмена, уменьшением уровня миофибрилярных белков (титина и небулина), признаками формирования тканевой гипоксии.

На сегодняшний день имеется предположение, что одним из побочных эффектов статиновой терапии является «митохондриальная дисфункция», характеризующаяся снижением когнитивных способностей, и слабым проведением нервных импульсов, что может быть причинно-следственной связью развития миопатия.

Клинические проявления митохондриальной патологии довольно вариабельны и ее метаболические аспекты пока еще не имеют достаточной аргументации. Не вызывает сомнения, что митохондриальные расстройства прежде всего затрагивают ткани с высоким энергообменом, в частности мышечные ткани, которые к ним относятся.

По мнению ряда авторов, одной из причин развития миопатии на фоне приема статинов может быть уменьшение внутримышечного содержания убихинона. Суть гипотезы заключается в возможности влияния препаратов группы «статины» на снижение биосинтеза холестерина. Статининдуцированный дефицит КоQ может приводить к разбалансировке энергопродуцирующих механизмов, но и к настоящему времени не имеется достаточного фактического материала, чтобы утверждать однозначно.

Сохраняется интерес исследователей к измерению свойств липоевой кислоты, как метаболического корректора. Известно, что она оказывает положительное липотропное действие, заключающееся в трансферте ацетата и жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс, с целью дальнейшего окисления за счет повышения выработки коэнзима А, обладает антиоксидантными и коферментными функциями и, являясь естественным метаболитом, участвующем в обеспечении многих физиологических процессов.

В контроле клеточного метаболизма важная роль принадлежит глутатионовому звену. Сочетание антиоксидантных свойств, способность активировать транскрипцию генов, регулировать окислительно-восстановительный потенциал и пути апоптоза обосновано определили выбор автором этой системы для проведения сравнительной оценки действия естественных метаболитов (убихинона и липоевой кислоты) как возможных метаболических корректоров.

Исходя из вышеизложенного актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнения, а результаты диссертационного исследования являются перспективными для разработки новых подходов к коррекции

осложнений статиновой терапией.

#### **Степень достоверности и новизны результатов исследования**

Достоверность результатов данной работы подтверждается достаточным объемом выборки в эксперименте, использованием современного оборудования и методов биохимических исследований. Сформулированные выводы подкреплены фактическими данными исследований и представлены в таблицах и рисунках диссертации

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Основные положения работы объективны, достоверны и обоснованы материалами диссертации. Выводы вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют полученным результатам. Практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждается следующими фактами: исследование проведено на 210 беспородных крысах-самцах, которые в процессе эксперимента были распределены на 8 групп, в соответствии с разработанным автором дизайном. Для достижения цели и выполнения задач диссертационного исследования использовали гиполипидемический препарат симвастатин – «Зокор<sup>®</sup>, 20 мг», а в качестве средств, корректирующих побочные эффекты симвастатина «Тиоктацид<sup>®</sup> БВ, 600 мг» и «Кофермент Q10 (CoQ10), 30 мг».

Автором были проанализированы биохимические изменения в мышцах у крыс, которые оценивали по комплексу интегральных показателей, характеризующих состояние углеводного обмена, ферментов дыхательной цепи (II и IV комплексов), а также системы глутатиона.

Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием пакета прикладной программы STATISTICA версия 10.0 и Microsoft Office Excel Worksheet.

### Новизна результатов исследования

В настоящем исследовании впервые проведен сравнительный анализ биохимических показателей энергетического обмена и антиоксидантной защиты в мышечной ткани и эритроцитах у животных с эссенциальной гиперхолестеринемией, длительно получавших симвастатин в сочетании с естественным метаболитом (липоевой кислотой и кофермента Q<sub>10</sub>).

Впервые все исследования проведены на модели эссенциальной гиперхолестеринемии, разработанной по оригинальному способу автором, что позволило повысить адекватность метаболической картины, характерной для дислипидемии.

Новизна результатов исследования обеспечивается установлением роли митохондриальной дисфункции как ведущего патогенетического фактора в формировании побочных эффектов статиновой терапии, и выявлении разной способности метаболитов-корректоров (липоевой кислоты и убихинона) модулировать ход обменных процессов при длительном применении статинов.

Впервые обоснована и подтверждена информативность ключевых звеньев обмена веществ: дыхательных ферментов в митохондриях мышц, показателей глутатионового обмена, заключительных этапов углеводного метаболизма в мышцах и эритроцитах для выявления точек повреждения и возможности оценки коррекции природными метаболитами.

Впервые показано, что включение липоевой кислоты в статиновую терапию изменяет уровень обменных процессов, документирующийся стимуляцией работы дыхательной цепи, уменьшением степени лактоацидоза при нормализации содержания пировиноградной кислоты. Изменения глутатионовой антиоксидантной системы как в мышцах, так и в эритроцитах сбалансированы в большей степени, чем при введении коэнзима Q<sub>10</sub>, что создает условия для обеспечения потребностей клеточного метаболизма.

Полученные автором результаты позволили установить общие закономерности и особенности влияния естественных метаболитов для коррекции обменных процессов, происходящих в мышечной ткани и

эритроцитах животных с эссенциальной гиперхолестеринемией, длительно получавших симвастатин.

### **Практическая значимость результатов исследования**

Проведенный автором анализ активности компонентов дыхательной цепи митохондрий в комплексе с показателями углеводного обмена, ферментами антиоксидантной защиты в мышечной ткани и эритроцитах при сочетанном введении статинов с коферментом Q<sub>10</sub> или липоевой кислотой позволил выявить ведущие факторы патогенеза, а также оценить эффективность применения естественных метаболитов и преимущество использования того или иного корректора.

Полученные данные вносят вклад в представление о роли «митохондриальной дисфункции» в патогенезе осложнений статиновых терапий.

Способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии (патент на изобретение № 2733693 от 06.10.2020 г.) может быть использован как базовый для разработки схем оптимизации и перестройки метаболических процессов, направленных для устранения побочных эффектов статинов.

Способ оптимизации кислородзависимых процессов при длительном введении симвастатина животным с использованием липоевой кислоты (патент на изобретение № 2741689 от 28.01.2021 г.) отражает перспективность использования естественного метаболита для повышения эффективности работы адаптивных процессов направленных на устранение побочных эффектов статинов.

### **Оценка содержания и качества оформления диссертационной работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 132 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 10 таблицами. Библиографический список включает 143 источника, из них 74

отечественных и 69 зарубежных.

Во введении автором раскрывается актуальность и степень разработанности выбранной темы исследования, сформулированы шесть задач и цель исследования, которая заключается в оценке перспективности применения естественных метаболитов (убихинона и липоевой кислоты) для коррекции кислородзависимых метаболических сдвигов в мышечной ткани и эритроцитах животных с эссенциальной гиперхолестеринемией, длительно получавших симвастатин.

Глава 1. «Обзор литературы» написан с привлечением достаточно большого количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных авторов. Диссертантом проанализированы уже имеющиеся литературные данные о современных представлениях структуры, биохимических функциях и применении в медицине статинов, убихинона и липоевой кислоты.

Глава 2. Автором конкретно и достаточно полно изложены материалы и методы исследований. Использовался комплекс актуальных биохимических методов исследования, которые позволили получить необходимые результаты для проведения сравнительного анализа влияния липоевой кислоты и убихинона на метаболизм мышц при длительном приеме статинов.

Главы 3-6. В главах детально изложены результаты собственных исследований. Главы хорошо иллюстрированы рисунками и таблицами, что улучшает восприятие полученных результатов и убеждает в достоверности проведенного исследования.

Имеется заключение, посвященное обсуждению полученных результатов исследований, на основании которых автор формирует положения, выносимые на защиту, делает выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертации вполне соответствуют цели и задачам исследования, обладают научной новизной, доказательно обоснованы, сформулированы логично. В практических рекомендациях изложена возможность дальнейшего применения разработанных автором патентов на

изобретения. Диссертация написана доступным языком, ссылки на источники литературы приведены корректно. Основные положения диссертации отражают суть проведенного исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты работы внедрены на кафедры «Общей и клинической биохимии №1» и «Фармакологии и клинической фармакологии» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, где используются при чтении лекций и проведении практических занятий.

### **Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Результаты диссертационного исследования достаточно полно отражены в 20 печатных работах, из которых 5 опубликованы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в том числе получено 2 патента на изобретение.

Основные положения диссертации широко доложены на научно-практических конференциях и симпозиумах различного уровня (Белгород, 2016; Москва, 2020; Прага, 2016; Пущено, 2016; Ростов-на-Дону, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020; США, 2017).

### **Замечания**

Существенных замечаний по диссертации И.А. Семенец нет. В диссертации встречаются стилистически не вполне удачные фразы, однако это не оказывает существенного влияния на восприятие текста в целом.

Также обращает на себя внимание, что из 143 источников литературы, изученных автором и внесенных в библиографический список, более 40%, преимущественно касающиеся методов исследования, опубликованы ранее чем 10 лет назад.

В описании собственных исследований имеются неточности в обозначении групп экспериментальных животных. Так на рисунке 1 «Дизайн исследования» группа 3 – это животные, получавшие общий рацион и

убихинон (n=20), а в таблице 2 группа 3 обозначена как группа 5 с гиперхолестеринемией, аналогичные неточности в тексте характерны и для обозначения других групп.

Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной значимости проведенного исследования.

Тем не менее, по итогам ознакомления с диссертацией, возникло несколько вопросов, требующих разъяснения:

1. Чем обусловлен выбор для проведения экспериментальных исследований препарат 1 поколения статинов, в настоящее время не рекомендуемый для применения в практической медицине, из-за низкой терапевтической эффективности и большого числа доказанных побочных исследований?
2. Проводилось ли исследование сочетанного применения липоевой кислоты и убихинона при длительной терапии статинами? Какое влияние на энергообмен и работу дыхательной цепи и прочие звенья метаболизма мышц может оказать данная комплексная терапия?

### Заключение

Диссертационная работа Семенец Инны Александровны «Сравнительный анализ влияния липоевой кислоты и убихинона на метаболизм мышц при длительном приеме статинов», предоставленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки), является завершенной экспериментальной работой, результаты которой позволили оценить эффективность применения естественных метаболитов и преимущество использования того или иного корректора при длительном применении статинов.

Диссертационная работа Семенец Инны Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатской диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия (медицинские науки).

Официальный оппонент:  
заведующая кафедрой клинической биохимии  
федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ставропольский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

Бондарь Татьяна Петровна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
355017, Россия, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310  
телефон: 8 (8652) 35-23-31; e-mail: tatiana\_bond\_st@mail.ru

### СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Семенец Инны Александровны на тему «Сравнительный анализ влияния липоевой кислоты и убихинона на метаболизм мышц при длительном приеме статинов» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. Биохимия, представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, г. Краснодар, улица Седина, дом 4, (861)262-50-18)

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационн ом совете (с указанием отраслей; соответствующ его периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Бондарь Татьяна Петровна	1960, Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России), г. Ставрополь, заведующая кафедрой клинической биохимии	доктор медицинских наук, 14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика	профессор	

<p>а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics, PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Isolated Central Hypertension and Features of the Pregnancy Course / Evseyeva M., Oksana S., Shchetinin E., Frantseva V., Bondar T. // Hypertension. 2018. Vol. 72. № S1. P. 313.</li> <li>2. Spontaneous and Induced Platelet Aggregation during Pregnancy and Labor / Bondar T.P., Muratova A.Yu., Melchenko E.A. // General Reanimatology. 2016. Vol. 12. № 5. P. 16-22. Импакт-фактор – 0,356</li> <li>3. Pathobiochemical changes in the histological structure of kidneys with experimental hypervitaminosis D / Bondar T.P., Svetliskiy K.S., Svetliskaya Yu.S., Botasheva V.S. // Medical news of north Caucasus. 2021. Vol. 16. Iss. 2. p. 180-183. Импакт-фактор – 0,12</li> </ol>
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Оценка капсулирования и высвобождения белка из микрочастиц, содержащих фукоидан в условиях введения ПАВ / Супрунчук В.Е., Денисова Е.В., Андрусенко С.Ф., Бондарь Т.П. // Известия ВУЗов. Прикладная химия и биотехнология. 2018. Т.8., №3 (26). с. 92-98. Импакт-фактор – 0,39</li> <li>2. Морфометрия и цитохимический статус эозинофильных гранулоцитов при эозинофилиях аллергического генеза/ Анфиногенова О.И., Эльканова А.Б., Бондарь Т.П., Лисова И.М. // Лабораторная служба. 2018. Т. 7. № 3-2. С. 149. Импакт-фактор – 0,289</li> <li>3. Взаимосвязь метаболических и тромбоцитарных показателей у пациенток, имеющих полиморфизм А2 гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина ПВ/IIIА / Бондарь Т.П., Муратова А.Ю. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2017. № 1. С.43-48. Импакт-фактор – 0,308</li> <li>4. Изменение активности тромбопоэтина как регулятора тромбоцитопоэза, при экспериментальном нарушении системы гемостаза / Власов А.А., Бондарь Т.П., Березина Н.А., Власова В.В. // Современная наука и инновации. 2017. № 4 (20). С. 200-204. Импакт-фактор – 0,138</li> </ol>



в) Общее число ссылок на публикации кандидата в члены диссертационного совета в РИНЦ	Общее число цитирований в РИНЦ – 363, Индекс Хирша – 9
--	---

Официальный оппонент:  
заведующая кафедрой клинической биохимии  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор

Бондарь Татьяна Петровна

Подпись Т.П. Бондарь заверяю:  
Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России  
кандидат медицинских наук, профессор



Первушин Юрий Владиславович

« 28 » 06 2021 г.